ITEM 308 : TUMEUR RÉNALE

Cancer du rein : d'évolution lente, longtemps non infiltrant, manifestation clinique rare, de découverte fortuite dans 70-80% des cas
- Kystes très fréquents à partir de 50 ans, bénins
- 6ème tumeur maligne solide, 3ème cancer urologique, **âge médian au diagnostic = 69 ans**, incidence en ↗ (11 000 nouveaux cas/an en 2012), **prédominance masculine (2/1)**
- **1/3 des patients est diagnostiqué au stade métastatique** et parmi les patients présentant un stade localisé environ 30% vont développer des métastases
- FdR : insuffisance rénale chronique, **tabagisme**, obésité, sexe masculin, HTA, transplantation rénale, exposition chronique (trichlorétyhlène), prédisposition génétique dans des formes familiales (la principale étant la **maladie de Von Hippel-Lindau**)

Histoire naturelle du carcinome à cellulaires claires
- **Inactivation du gène VHL induisant la stimulation d'une néoangiongénèse tumorale**
- Survenue d'un shift métabolique se traduisant par le métabolisme préférentiel du glucose en lactate indépendamment de la disponibilité en oxygène
- Au moment du diagnostic : 10-40% des cancers rénaux sont d'emblée métastatique ; 10-30% le deviendront après néphrectomie pour un stade localisé
- Principaux sites métastatiques : **poumon / foie / os / surrénales / cerveau** .. mais possible dans tous les organes et même plusieurs années après le diagnostic
- **Extension possible dans la VCI à partir de la veine rénale**

Anatomo-pathologie

Tumeurs malignes (70-80%)

Carcinome à cellules rénales (90%)	- **Carcinome à cellules claires** (75-85%) : tumeur hétérogène, hypervascularisée, cellules optiquement vides → fort potentiel métastatique, syndrome paranéoplasique fréquent - **Carcinome tubulo-papillaire** (12-14%) : faible potentiel métastatique, hypovascularisé, de meilleur pronostic (sous-type I > II) - **Carcinome chromophobe** (4-6%) : rare, de bon pronostic, plus fréquent chez les femmes - **Carcinome de Bellini** ou **carcinome des tubes collecteurs** (1%) : très agressif
Autres (10%)	- **Tumeur métanéphrique, néphroblastome, mésenchymateuse, neuroendocrine, MT**…
Grade histo-pronostique	= **Grade de Furhman** ou **grade nucléolaire de l'ISUP** selon la morphologie nucléaire (aspect du noyau, taille des nucléoles) : bas grade (Fuhrman 1-2) ou de haut grade (Fuhrman 3-4) - **Utilisé pour évaluer l'agressivité des CR à cellule claire et tubulo-papillaire**

Tumeurs bénignes

= Fréquentes : 20 à 30% des tumeurs < 4 cm, diagnostic différentiel non réalisable sur l'imagerie
- **Oncocytome** = **adénome oncocytaire** (5%): origine épithéliale, cicatrice stellaire centrale / femme +++
- **Angiomyolipome** :
  - origine mésenchymateuse, rare, touche surtout la femme, hypodensité au scanner (graisse intra-tumorale = pathognomonique),
  - risque hémorragique (notamment si > 4 cm, contre-indication à la PBR),
  - 3 composantes : adipeuse, musculaire, vasculaire
  - si tumeur volumineuse et multiples → sclérose de Bourneville

Lésion kystique (5-10%)

Classification de Bosniak : critères d'imagerie (scanner)
- Type 1 et 2 = **bénin** : aucune surveillance
- Type 2F (*follow-up*) : nécessité de **surveillance**
- Type 3 et 4 = **haut risque de malignité** (type 3 = 45%, type 4 = 95%) : **exérèse chirurgicale** recommandée

1	**Kyste simple** (très fréquent)	Densité hydrique, homogène, limites régulières sans paroi visible, non rehaussé au produit de contraste
2	**Kyste atypique**	Cloisons fines, fines calcifications pariétales, hyperdense, non rehaussé
	Type 2F	Cloisons nombreuses et fines, paroi légèrement épaisse, calcifications pariétales et cloisons régulières, kyste hyperdense, entièrement intrarénal, ≥ 3 cm
3	**Kyste suspect**	**Cloisons nombreuses et épaisses**, paroi épaisse, limites irrégulières, **calcifications épaisses et irrégulières**, contenu dense, **rehaussement de la paroi et des cloisons**
4	**Cancer à forme kystique**	Paroi épaisse et irrégulière, végétations ou nodule mural, rehaussement de la paroi ou des végétations

Diagnostic

C

- **Découverte fortuite** (70%) = **tumeur incidentale :** généralement de petite taille, limitée au rein
- Signes locaux : **hématurie macroscopique intermittente**, **lombalgie**, **masse du flanc** si volumineuse (rare)
- Signes généraux : **fièvre**, **AEG**, **anémie inflammatoire**, **métastase pulmonaire**, **métastase osseuse**
- **Thrombus tumoral veineux** : **varicocèle** (surtout gauche), **OMI**, **signes d'insuffisance cardiaque droite**
- **Syndrome paranéoplasique** (< 5% des cas, tumeur à cellules claires ++) : **fièvre prolongée, polyglobulie** (EPO-like), **hypercalcémie** (PTHrp), **HTA** (rénine), **syndrome de Stauffer** (hépatomégalie et cholestase anictérique)

<table>
<tr><td rowspan="8"></td><td>Bio</td><td colspan="2">- Fonction rénale : créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine
- NFS
- En cas de tumeur métastatique : bilan hépatique, LDH, phosphatases alcalines, calcémie, bilan de coagulation, plaquettes</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PC</td><td>Echo abdo</td><td>Examen de dépistage/suivi : tumeur hyperéchogène, mal limitée, néovascularisation anarchique
L'écho de contraste peut-être utile en cas de lésion kystique mal caractérisée au scanner ou à l'IRM.
Permet de faire la différence entre tumeur solide et kyste</td></tr>
<tr><td>Scanner abdominal</td><td>= Examen de référence (en l'absence d'insuffisance rénale)
- En 3 temps : sans injection, temps vasculaire (30s) et temps excrétoire tardif (uroscanner) + tubulaire
- Renseigne sur le caractère tissulaire (> 15 UH) ou kystique
- Tumeur : lésion irrégulière, hétérogène ± plages de nécrose centrales, réhaussée
- Extension loco-régionale : taille, atteinte de la graisse péri-rénale et surrénale, foie, côlon
- Envahissement veineux : veine rénal ou veine cave → thrombose tumorale (5-10% des tumeurs malignes)
- Bilan d'extension : ADP lombo-aortique, métastase hépatique ou pulmonaire
- Rein controlatéral : tumeur dans 5% des cas</td></tr>
<tr><td>IRM rénale</td><td>= Non systématique : meilleure analyse du niveau supérieur d'un thrombus de la veine cave, exploration des lésions kystiques mal caractérisées par les autres examens d'imagerie, ou en cas d'insuffisance rénale (gadolinium moins néhrotoxique)</td></tr>
<tr><td>Extension</td><td>= Scanner abdominal et thoracique ± scintigraphie osseuse, scanner cérébral sur signe d'appel ou si métastase ailleurs</td></tr>
<tr><td>Biopsie tumorale</td><td>= Sous AL avec guidage écho ou scannographique
- Renseignements donnés : nature de la tumeur, soustype histologique, grade de l'ISUP
- Indications : - Doute diagnostic : diagnostic différentiel avec un lymphome ou un sarcome ou métastase d'un autre cancer
- Petite tumeur (< 4 cm) localisée chez un patient âgée > 70 ans avec comorbidités
- Avant de donner un traitement médical en cas de tumeur métastatique
- Avant décision de surveillance active d'une petite tumeur
- Avant thermo-ablation d'une petite tumeur
- Risque : hématurie, hématome rétro-péritonéal ou sous-capsulaire, fistule artério-veineuse
- Complications peu fréquente (< 10%) et le plus souvent mineures</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>TNM</td><td colspan="2">T1 = limitée au rein, ≤ 7 cm de grand axe (T1a < 4 cm, T1b > 4 cm)
T2 = limitée au rein, > 7 cm de grand axe (T2a < 10 cm, T2b > 10 cm)
T3 = atteint les veines principales ou envahissant la graisse péri-rénale ou du sinus rénale (sans atteinte du faisceau de Gérota)
- 3A = v. rénale ou ses branches de division segmentaire, graisse du sinus rénal ou péri-rénal (mais n'atteint pas la surrénale et ne dépasse pas la fascia de Gérota)
- 3B = v. cave sous forme d'une thrombus sous-diaphragmatique
- 3C = paroi de la VCI ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme
T4 = s'étend au delà du fascia de Gérota, incluant la surrénale homolatérale</td><td>Nx = aucune évaluation
N0 = aucune ADP
N1 = ADP unique
N2 = ≥ 2 ADP

Mx = aucune évaluation
M0 = non métastatique
M1 = MT à distance</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="2">- Cancer localisé dans la majorité des cas au moment du diagnostic → 30% deviennent métastatiques
- Extension régionale : lymphatique (lombo-aortique…) et veineux (thrombus tumoral dans la veine rénale puis VCI)
- MT à distance : pulmonaire ++, surrénale, osseuse, hépatique, cérébrale…
→ Petite tumeur (< 4 cm) de très bon pronostic : 95% survie à 5 ans
→ Tumeur métastatique de pronostic très péjoratif : 5-10% survie à 5 ans</td></tr>
<tr><td></td><td>Pronostic</td><td>- Modèle UISS pour les cancers localisés : selon le PS, le stade TNM et le grade de Furhman
- Groupes de Motzer (MSKCC) pour les cancers M+ : selon l'état général, le taux d'Hb, la calcémie corrigée, le taux de LDH sérique, l'intervalle entre diagnostic et traitement et le nombre de sites métastatiques</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>Chirurgie</td><td>= Par voie ouverte ou laparoscopique ± assistance robotique, selon taille, stade et localisation :
- Néphrectomie partielle sans curage : tumeur < 4 cm ou rein unique
- Néphrectomie élargie (rein tumoral, graisse péri-rénale ± surrénale si envahissement macroscopique ou à l'imagerie) : taille > 4 cm, siège hilaire
→ Par voie endoscopie si T2 ou par voie ouverte si T3-T4
- Curage ganglionnaire si N+ : pour le staging N du cancer, sans intérêt thérapeutique
- Thrombus cave : cavotomie pour thrombectomie (pouvant nécessiter une CEC) après angio-IRM
→ Aucun traitement adjuvant (hors essai clinique) dans les stades localisés</td></tr>
<tr><td></td><td>Traitement ablatif</td><td>= Destruction de la tumeur par énergie thermique : radiofréquence ou cryothérapie
- Nécessite une biopsie préalable pour confirmer la malignité
- Réservé aux petites tumeurs (< 4cm), chez des patients âgés avec comorbidité (CI chirurgicale)</td></tr>
</table>

	Surveillance active	= Surveillance d'une petite tumeur (< 4cm) si contre-indication ou refus de la chirurgie - **Echographie/scanner** tous les 6 mois : évolution lente (2-3 mm/an)	
	Stade métastatique	Traitement systémique	= Indiqué selon les groupes pronostiques de Motzer - **Anti-angiogénique** : - **ITK** : **sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib** - **Inhibiteur mTOR** : **temsirolimus, everolimus** - **Ac monoclonal anti-VEGF**: **bévacizumab** (Avastin®) - De 2nd ligne : **nivolumab**, **cabozantinib** - **Immunothérapie** (peu utilisé) : **interféron-α, interleukine 2**
		Traitement chirurgical	**= Néphrectomie cyto-réductrice** élargie avec surrénalectomie et curage : discuté, recommandé chez le patient en bon état général
		PEC des métastases	- **Exérèse chirurgicale** à discuter chez le patient oligo-métastatique - Traitement palliatif : radiothérapie de MT osseuse ou cérébrale
	Mesures associées	**Néphroprotection** après néphrectomie totale : prévention de l'évolution vers une IRC - Contre-indication ou précaution d'emploi des néphrotoxiques : iode, AINS… - Prévention de l'IRA et des infections urinaires : hydratation suffisante pour 2L/j de diurèse - Contrôle des FdRCV	
	Surveillance	= **Examen clinique, échographie rénale/scanner thoraco-abdomino-pelvien, créatininémie** - Rythme : - Cancer localisé : 1/an pendant 5 ans puis tous les 2 ans à vie - Cancer localement avancé : tous les 6 mois x 3 ans, 1/an x 2 ans puis tous les 2 ans à vie - Cancer métastatique : tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les 2 ans à vie	

PREDISPOSITION GENETIQUE

Gène VHL	= Suppresseur de tumeur : mutation retrouvé dans 60% des cancers rénaux sporadiques et dans la quasi-totalité des cancers du rein héréditaires
Maladie de Von-Hippel-Lindau	= Maladie génétique autosomique dominante à pénétrance élevée - **Carcinome rénal à cellules claires** : bilatéral, précoce < 40 ans ou 2 atcds familiaux au 1er degré - **Kystes rénaux** - **Hémangioblastome de la rétine** et du **SNC** (60-80%) - **Kystes pancréatiques** (30-70%) - **Phéochromocytome** **Cs oncogénétique** : recherche de la mutation du gène VHL, enquête génétique autour du cas index - Patient présentant la mutation : **dépistage** systématique dès 5 ans par échographie rénale 1/an
Indication de conseil génétique	- Tumeur rénale unique : - < 50 ans si carcinome à cellules claires) - Quelque soit l'âge si carcinome papillaire de type 1 ou 2, chromophobe ou tumeur hybride oncocytome-chromophobe - Tumeurs rénales multiples ou bilatérales - Antécédents familiaux de tumeur rénale - Association à d'autres manifestations cliniques (personnelles ou chez les apparentés)